

Proliferatif Diyabetik Retinopatisi Olan DIDMOAD Sendromlu Bir Çocukta İntravitreal Bevacizumab Enjeksiyonuna Yanıt*

The Response of Intravitreal Bevacizumab Injection at a Child with Proliferative Diabetic Retinopathy and DIDMOAD Syndrome

Burak TURGUT¹, Nagehan BİLİR CAN², Ülkü ÇELİKER³, Tamer DEMİR⁴

ÖZ

DIDMOAD Sendromu (Wolfram Sendromu) çocukluk çağında diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık şeklinde görülür. Kliniğimizde takip edilen DIDMOAD Sendromlu, proliferatif diyabetik retinopatisi bulunan çocuk hastanın, her iki gözüne uygulanan intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası elde edilen anatomik ve fonksiyonel yanıtı değerlendirdik. Özellikle panretinal lazer fotokoagülasyon (PRF) tedavisi tamamlanamayan ya da yapılamayan vitreus hemorajili hastalarda ve çocuk olgularda intravitreal bevacizumab etkin ve güvenli bir tedavi olarak uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, proliferatif diyabetik retinopati, panretinal lazer fotokoagülasyon.

ABSTRACT

DIDMOAD Syndrome (Wolfram Syndrome) is presented with diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness at childhood. We evaluated the anatomic and functional responses after bilateral intravitreal injection of bevacizumab for a pediatric patient with DIDMOAD Syndrome and proliferative diabetic retinopathy at follow-up in our clinic. Especially, in the patients with vitreous hemorrhage and/or child cases which panretinal laser photocoagulation can not be completed or performed, intravitreal bevacizumab injection can be performed as an effective and safe treatment.

Key Words: Bevacizumab, proliferative diabetic retinopathy, panretinal laser photocoagulation.

GİRİŞ

DIDMOAD Sendromu diğer adı ile Wolfram Sendromu çocukluk çağında; diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık şeklinde görülmektedir. DIDMOAD sendromu'nda diabetes mellitus, sendromun genellikle ilk manifestasyonudur ve insüline bağımlı/jüvenil tiptedir.¹⁻³ Diyabetin teşhisinden iki yıl sonra, Tip I diyabeti olan olguların sadece %2-7'sinde retinopati bulguları saptanmıştır. Yıllar içinde retinopatinin şiddetinin ve görülme oranının arttığı, görme kaybı nedenlerinin maküla ödemi ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olduğu bildirilmiştir.⁴ Diyabetteki mikrovasküler oklüzyon sonucu oluşan lokal hipoperfüzyona bağlı retina iskemisi vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) salınımını artırır. VEGF, vasküler sızıntıya yol açar ve maküla ödemi ile ilişkili olduğu gibi retinada neovaskülarizasyon (NV)'dan da sorumludur.⁵ PDR'de laser fotokoagülasyon etkinliği ve güvenilirliği, "Diabetic Retinopathy Study" (DRS)⁶ ve "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study" (ETDRS)⁷ çalışmalarında gösterilmiştir ve tedavide altın standart olarak kabul görmektedir. Panretinal fotokoagülasyon (PRF) PDR tedavisinde etkili olsa da temelde tahrip edici bir tedavidir; periferik görme alanı kaybı, gece görmede bozulma, görme keskinliği ve kontrast duyarlılığında azalma ve maküler ödem⁷⁻⁸ gibi yan etkileri görülebilir. Böylece son yıllarda yeni tedavi arayışları ortaya çıkmış ve PRF'a alternatif olarak anti-VEGF ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle bir nedenle PRF'ı tamamlanamayan veya çocuk olan hastalarda anti-VEGF ajanların kullanımı daha çok önem kazanmaktadır. Bevacizumab VEGF'e spesifik olarak bağlanan ve VEGF-A'nın tüm izoformlarını nötralize eden rekombinant humanize monoklonal antikor olup metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Oftalmolojide bevacizumab, birçok hastalıkta intravitreal enjeksiyon yoluyla ruhsat dışı kullanılmakta ve antianjiyojenik özelliklerinden faydalanılmaktadır.⁸ Burada DIDMOAD Sendromlu ve PDR'li bir çocuk olguda intravitreal bevacizumaba alınan dramatik yanıtın sunulması amaçlanmıştır.

* Bu çalışma TOD 45. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

- 1- M.D. Asistant Professor, Fırat University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Elazığ/TURKEY
TURGUT B., drburakturgut@yahoo.com
- 2- M.D. Asistant, Fırat University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Elazığ/TURKEY
BİLİR CAN N., nagebil@hotmail.com
- 3- M.D. Professor, Fırat University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Elazığ/TURKEY
ÇELİKER U., ulkuceliker@yahoo.co.uk
- 4- M.D. Associate Professor, Fırat University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Elazığ/TURKEY
DEMİR T., tamerperumay@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 08.12.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 30.10.2012
Ret-Vit 2013;21:135-138

Yazışma Adresi / Correspondence Adress : M.D. Asistant Professor,
Burak TURGUT
Fırat University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,
Elazığ/TURKEY

Phone: +90 424 233 35 55
E-Mail: drburakturgut@yahoo.com

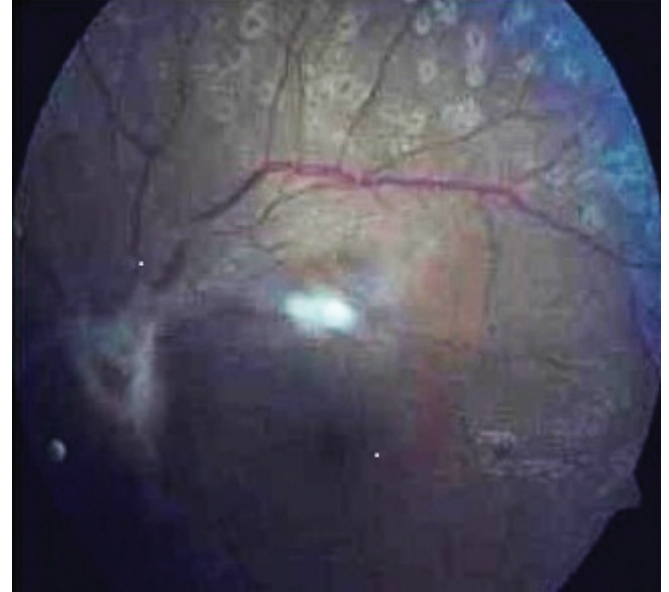
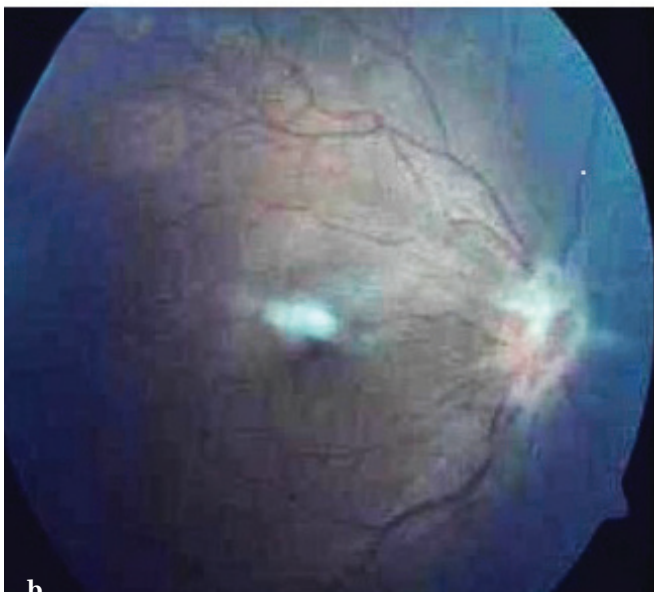
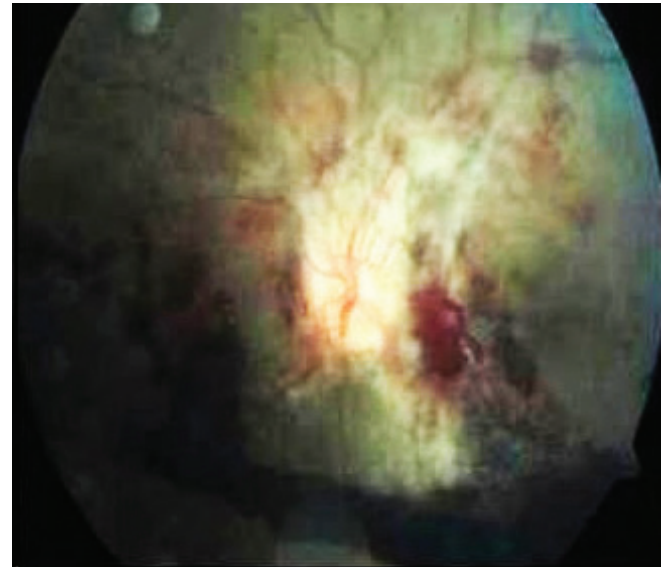
OLGU SUNUMU

On bir yaşındaki kız çocuğu görme azlığı yakınması ile yakınları tarafından kliniğimize getirildi. Hastanın sistemik muayenesinde tamama yakın işitme kaybı mevcuttu ve konuşamadığı izlendi. Hastanın oftalmolojik muayenesinde; görme keskinliği logMAR ile sağ gözde 1.0 ve sol gözde 1.10 düzeyindeydi. Bilateral göz içi basınçları ve ön segment muayeneleri normaldi.

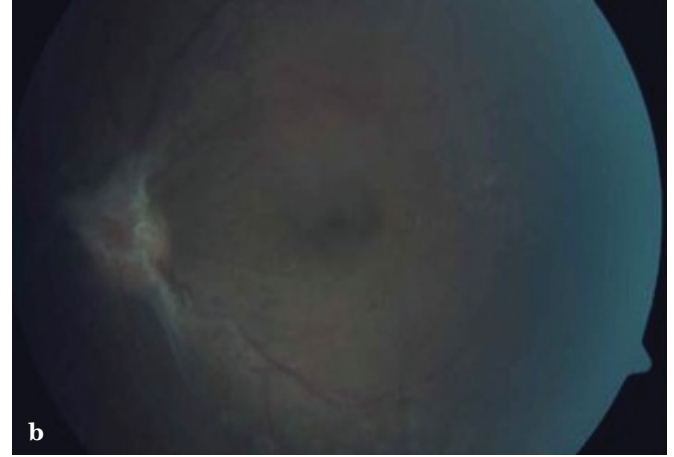
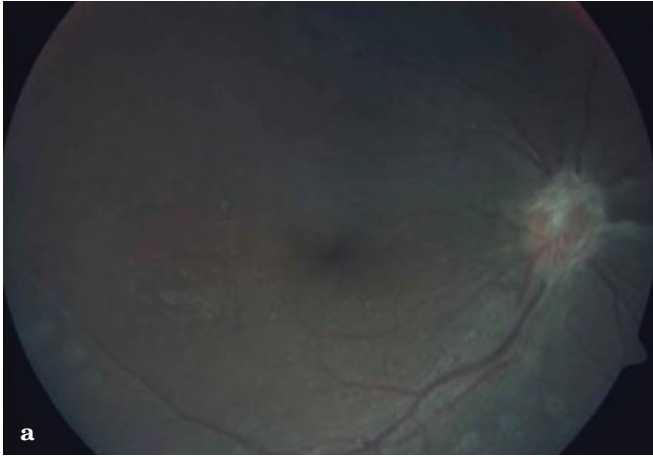
Fundus muayenesinde bilateral maküla ve retinada yaygın hemorajiler mevcuttu. Her iki optik diskte ve retinada maküla temporallerinde NV görüldü. Hastanın ilk başvurusunda floresan anjiyografi çekilmesi önerildi. Anjiyografi sırasında ilaç enjeksiyonu sonrası erken dönemde hastada baş dönmesi, solukluk ve allerji benzeri semptomlar izlendi, hastanın genel durumu stabil hale geldikten sonra anjiyografi tekrarı önerildi ancak aile onay vermedi.

Hastanın proliferatif retinopati bulgularının olması üzerine pediatri kliniğine konsülte ettirildi ve pediatri konsültasyonu sonucu DIDMOAD Sendromu tanısı konuldu. Hastaya mevcut NV'lar nedeniyle başvurudan sonraki ilk hafta içinde hemen bilateral panretinal fotokoagülasyon (PRF) tedavisi başlandı, iki hafta ara ile toplamda sağ göze 1500 şut sol göze 1550 şut laser fotokoagülasyon yapılabildi. Hastanın çocuk ve duyma engelli oluşu laser tedavisinin uygulanmasını güçleştirdi.

NV'larda kısmi gerileme izlendi ancak takiplerinde hastada bilateral subhyaloid ve intraretinal hemoraji gelişmesi üzerine (Resim 1a) PRF tedavisi aksadı ve takiben sağ gözde vitreus hemorajisi gelişti. Hastanın çocuk olmasından dolayı ailenin bilgilendirilmiş yazılı onamı da alınarak, önce sol sonra sağ olacak şekilde her iki gözüne 0.5 mg/0.1 ml bevacizumab (Al-tuzan, Roche, İstanbul, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı.



Resim 1a,b: Optik disklerin enjeksiyon öncesi (a). Optik disklerin enjeksiyon sonrası görünümüleri. (b)



Resim 2a,b: Son kontrolde her iki gözde optik disklerin ve makülaların görünümü.

Enjeksiyon sonrası takiplerde vitreus hemorajisinin, subhyaloid hemorajilerin ve NV'ların hızla gerilemeye başladığı görüldü. Hastaya PRF yapılmaya devam edildi. Kontrollerinde hastanın görme keskinliklerinin logMAR ile bilateral 0.30 düzeyinde olduğu ve NV'ların tamama yakın gerilediği ve optik disklerde de fibrotik doku gelişimi ile birlikte gerilediği görüldü (Resim 1b). Hastaya 9 aylık takip süresince her kontrolde görme keskinliği ölçümü, göz içi basınç ölçümü, biomikroskopi muayenesi ve fundus muayenesi yapıldı. Hasta yakınları onay vermediklerinden kontrollerde FFA çekilemedi. Renkli fundus fotoğrafları alındı ve bir önceki görüntüler ile karşılaştırıldı. Yapılan muayenelerde durumunun stabil olduğu görülen hasta üç aylık aralıklarla kontrollere çağırıldı. Bu kontroller sürecinde son muayenede görme keskinliği iki gözde snellen ile 0.7 (logmar ile 0.15) düzeyinde ölçüldü ve optik disklerde fibrotik doku gelişimi mevcut olup makülalar ve diskler sakindi (Resim 2). Son kontrolünde tekrar FFA önerildi ancak aile tarafından yine onay verilmedi.

TARTIŞMA

Diyabetik Retinopati Çalışma Grubunun sonuçlarını yayınlamasından sonra PRF, PDR tedavisi için ana tedavi seçeneği olmuştur.⁹ Şimdiye kadar birçok hastada görmenin etkilenmediği belirtilse de PRF genelde tahrip edici bir yöntemdir.

Ancak PRF'a rağmen mevcut bulgularında ilerleme görülen, iris NV'ü gelişen, hatta pars plana vitrektomi ihtiyacı gelişen olgular mevcuttur. Bundan dolayı PRF'a alternatif olacak veya sinerjistik etki gösterecek başka tedavi yöntemlerine de ihtiyaç vardır. Bu amaçla birçok tedavi yöntemi denenmiştir. Son yıllarda intravitreal anti-VEGF tedavisi oküler NV tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerman ve ark.,¹⁰ vitreus VEGF seviyelerinin diyabetik retinopatili olgularda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Polat ve ark.,¹¹ intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası PDR'li olgularda NV'da azalma, fibröz dokuda artış ve kanamalarda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Avery ve ark.,¹² diyabete sekonder gelişen NV'ü olan hastalarda intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan 24 saat sonra bile anjiyografik sızıntıda azalma olduğunu, klinik olarak NV'un gerilediğini göstermişlerdir.

Arevalo ve ark.,¹³ PDR'li hastalarda intravitreal bevacizumab enjeksiyonundan sonra 7-15 gün gibi kısa bir süre içinde NV'da regresyon ve retina kalınlığında azalma olduğunu göstermişlerdir. Bevacizumabın intravitreal kullanımında optimal dozu çok net olmasa da birçok klinisyen 1.25 mg dozajda intravitreal uygulamayı tercih etmektedir.

Bevacizumabın intravitreal olarak kullanımında her iki dozajı ile de NV'larda gerileme olduğu gösterilmiş, ancak 2.5 mg'lık dozajdaki intravitreal enjeksiyonların 1.25 mg'a göre NV'ların gerilemesinde relatif olarak daha etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Bu olguda da uygulanan bevacizumab dozu literatürdeki çalışmaların ışığında, 2.5mg/0.1 ml olarak belirlenmiştir. Birçok araştırmacı bevacizumabın, vitreomakuler membranların kaldırılması için planlanan pars plana vitrektomi ameliyatlarında, ameliyat sırasında ve sonrasında kullanımında kanamayı azalttığını, ameliyat süresini kısalttığını bildirmişlerdir.¹⁵⁻¹⁸

Bizim olgumuzda intravitreal enjeksiyondan sonra, anatomik ve fonksiyonel iyileşme olması üzerine cerrahiye gerek duyulmamıştır. Tek doz intravitreal bevacizumab enjeksiyonu diyabetik hastalarda oldukça faydalıdır ancak etki süresi ve bulguların nüks göstermesi sistemik faktörlere, en önemli olarak ta HbA1c düzeyine bağlıdır.¹⁹ Bu nedenle hastaların kan şekeri, kan basıncı ve serum kolesterol regülasyonlarına mutlaka gerekli önem verilmelidir. Bu olguda kliniğimizde takip edildiği süre içinde pediyatristler tarafından da takip edilmiş olup, metabolik regülasyonu sağlanmıştır.

İntravitreal bevacizumab enjeksiyonlarından sonra retinal NV'lerde hızlı bir gerileme görülmesine rağmen etki geçicidir.²⁰ Enjeksiyonların tekrarlanması hasta açısından travmatik olabileceğinden, hasta takipleri ve takiplerde PRF'lerinin tamamlanması önem arz etmektedir.

Özellikle bu olguda, hastanın çocuk olması ile birlikte sağrlık ve konuşamama durumu olmasından dolayı tekrarlayan enjeksiyonlar zor olacağından hastanın PRF'un tamamlanmasına çalışılmıştır. Ancak PRF uygulanması bu hasta için intravitreal bir uygulamadan daha fazla zorluk içermekteydi ve PRF tamamlanamadı. Kliniğimizde takip ettiğimiz bu olguda olduğu gibi bevacizumab enjeksiyonu ile birlikte PRF tedavisi uygulanan proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda anatomik ve fonksiyonel olarak iyileşme görülmüştür. Özellikle vitreus hemorajisi olan veya hastanın çocuk olmasından kaynaklanan nedenlerle PRF'si tamamlanamayan ya da yapılamayan olgularda intravitreal bevacizumabın etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. Ancak özellikle çocuk hastalarda, intravitreal bevacizumab uygulamalarının, standart PRF tedavisine üstünlüğü veya PRF tedavisi ile sinerjistik kullanımının bir tedavi modalitesi olarak kabul edilebilmesi için randomize, kontrollü ve geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğu muhakkaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995;346:1458-63.
2. Eisenbarth GS, Verge CF. Immunoendocrinopathy syndromes in Wilson JD, Foster DF, Kronenberg HM, et al (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1998;9:1651-62.
3. Fishman L, Ehrlich RM. Wolfram syndrome: Report of four new cases and a review of literature. *Diabetes Care* 1986;9:405-8.
4. Garcia CA, Ruiz RS. Clinical Symposia, Ocular complications of diabetes. Volume 44, Number 1. New Jersey. CIBA-GEIGY Corporation 1992;2-4:32.
5. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-8.
6. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. *Ophthalmology* 1981;88:583-600.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ET-DRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:767-85.
8. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003;110:2386-94.
9. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383-96.
10. Cerman E, Yenice Ö, Kozakoğlu H, ve ark. Diyabetik retinopatili olgularda serum ve vitreus leptin ve VEGF seviyeleri. *Ret-Vit* 2007;15:21-6.
11. Polat B, Batıoğlu F, Astam N, ve ark. Diyabetik retinopatisinde intravitreal bevacizumabın etkinliği. *MN Oftalmol* 2007;14: 255-7.
12. Avery LR, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695-705.
13. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, et al. Intravitreal IVB (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye (Lond)* 2009;23:117-23.
14. Arevalo JF & Garcia-Amaris RA. Intravitreal IVB for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2009;5:39-46.
15. Yeoh J, Williams C, Allen P, et al. Avastin as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective case series. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:449-54.
16. Yang CM, Yeh PT, Yang CH, et al. IVB pretreatment and long-acting gas infusion on vitreous clear-up after diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2008;146:211-7.
17. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, et al. Injection of intravitreal IVB (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:837-42.
18. Chen E&Park CH. Use of intravitreal IVB as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2006;26:699-700.
19. Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, et al. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized doublemasked clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:263-9.
20. Avery LR. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal IVB (avastin) treatment. *Retina* 2006;26:352-4.